

**IMIDAZO[1,2,-a]PYRIDINES**

**Patent number:** JP6184148  
**Publication date:** 1994-07-05  
**Inventor:** MORISAWA YOSHITOMI; others: 05  
**Applicant:** ASAHI GLASS CO LTD; others: 01  
**Classification:**  
**- international:** C07D471/04; A61K31/435  
**- european:**  
**Application number:** JP19920356045 19921218  
**Priority number(s):**

**Report a data error here**

**Abstract of JP6184148**

**PURPOSE:** To provide a new imidazo[1,2-a]pyridine compound or its salt having angiotensin II antagonistic action and hypotensive action, useful as an agent for the treatment of circulatory diseases such as hypertension and effective by oral administration.

**CONSTITUTION:** The imidazo[1,2-a]pyridine compound of formula I (R<1> is alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, alkenyl, alkoxy, etc.; R<2> and R<3> are H, halogen, etc.; R<4> and R<5> are H, halogen, alkyl, alkoxy, etc.; R<6> is COOH, CONH<sub>2</sub>, CN, SO<sub>3</sub>H, etc; R<7> and R<8> are H, halogen, alkyl, etc.] or its salt, e.g. 2-[3-bromo-6-[(2-buty1-4-chloro-5-hydroxymethyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl]benzoic acid. The compound of formula I can be produced by reacting a compound of formula II (L is eliminable group; R<24> to R<28> are same as R<4> to R<8> or a group convertible to the corresponding group of R<4> to R<8>) with a compound of formula III (R<21> to R<23> are same as R<1> to R<3>, etc.).

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-184148

(43)公開日 平成6年(1994)7月5日

| (51)Int. CL <sup>5</sup> | 識別記号    | 庁内整理番号  | FI | 技術表示箇所 |
|--------------------------|---------|---------|----|--------|
| C 0 7 D 471/04           | 1 0 8 E | 8829-4C |    |        |
| A 6 1 K 31/435           | ABU     | 9360-4C |    |        |
|                          | AEQ     |         |    |        |

審査請求 未請求 請求項の数8(全 11 頁)

|          |                  |         |  |
|----------|------------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願平4-356045      | (71)出願人 | 000000044<br>旭硝子株式会社<br>東京都千代田区丸の内2丁目1番2号      |
| (22)出願日  | 平成4年(1992)12月18日 | (71)出願人 | 000137764<br>株式会社ミドリ十字<br>大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号   |
|          |                  | (72)発明者 | 森澤 義富<br>神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地<br>旭硝子株式会社中央研究所内 |
|          |                  | (72)発明者 | 岡田 知子<br>神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地<br>旭硝子株式会社中央研究所内 |
|          |                  | (74)代理人 | 弁理士 泉名 謙治                                      |

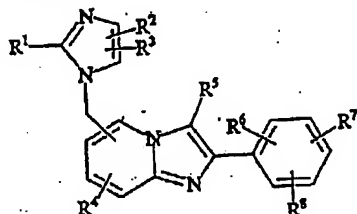
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 イミダゾ[1,2-a]ピリジン類

(57)【要約】 (修正有)

【目的】アンジオテンシンII拮抗作用を有し、その血圧降下作用により高血圧症などの循環器系疾患治療剤として有用である非ペプチド系の化合物を提供する。

【構成】下記式

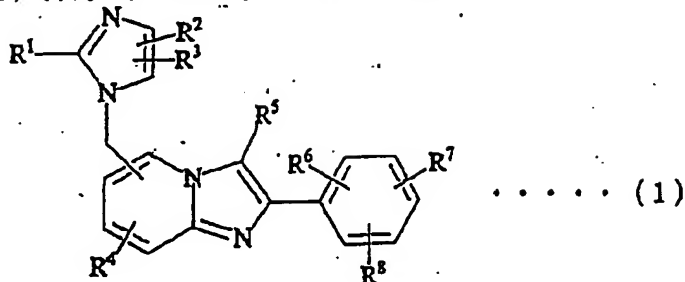


〔式中、R<sup>1</sup>は低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アルコキシ基など、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>m</sub>H<sub>2m+1</sub>-など、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基など、R<sup>6</sup>は-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-CNなど、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基など、〕で表される化合物及びその塩。

2

\*-a] ビリジン類、またはその塩。

【化1】



※ケニル基であり、 $R^2$  が塩素原子であり、 $R^3$  が $-(CH_2)_n$ 、 $R^9$  または $-(CH_2)_p$ 、 $COR^{10}$ （ここにおいて、 $R^9$  はヒドロキシル基またはアルコキシル基、 $R^{10}$  は水素原子、ヒドロキシル基、またはアルコキシル基、 $n$ は1~4の整数、 $p$ は0~4の整数である）であるイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン類である、請求項1の化合物。

【請求項3】イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン類が、一般式（1）において、R<sup>4</sup> が水素原子であり、R<sup>5</sup> が水素原子またはハロゲン原子であるイミダゾ〔1，2-a〕ピリジン類である、請求項1または2の化合物。

【請求項4】イミダゾ[1, 2-a]ピリジン類が、一般式(1)において、R<sup>6</sup>が-COOHまたはC結合テトラゾリル基であるイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類である。請求項1~3のいずれか一項の化合物。

【請求項5】イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン類が、一般式（1）において、 $R^7$  と  $R^8$  が両者は同一でも異なっているもよく、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、低級アルキル基、またはアルコキシル基であるイミダゾ〔1，2-a〕ピリジン類である、請求項1～4のいずれか一項の化合物。

【請求項6】イミダゾ[1, 2-a]ピリジンが、一般式(1)において、R<sup>1</sup>が低級アルキル基、R<sup>2</sup>が塩素原子、R<sup>3</sup>が- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、R<sup>9</sup>または- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>、COR<sup>10</sup>（ここにおいて、R<sup>9</sup>はヒドロキシル基、R<sup>10</sup>は水素原子、ヒドロキシル基、またはアルコキシル基、nは1、pは0または1である）、R<sup>4</sup>が水素原子、R<sup>5</sup>が水素原子、フッ素原子、塩素原子、または臭素原子、R<sup>6</sup>が- COOHまたはC結合テトラゾリル基、R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>が両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、または低級アルキル基であるイミダゾ[1, 2-a]ピリジンである。請求項1の化合物。

【請求項7】 2-〔3-プロモ-6-〔(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル〕安息香酸。

2-〔3-プロモ-6-〔(2-ブチル-4-クロロ-  
5-ホルミル-1-ヒドロキシベンゾイル)-メチ

1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 2680, 26

R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>：両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子あるいは低級アルキル基を表すか、または-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>が窒素原子含有5員環あるいは窒素原子含有6員環を表し、環の構成炭素原子には低級アルキル基が置換していてもよく、かつ場合により環内に1つの酸素原子を含む含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。なお、R<sup>10</sup>とR<sup>12</sup>における-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>は同一でも異なってもよい。

$m$ は1～6の整数。 $n$ は1～4の整数。 $p$ は0～4の整数。 $q$ は1～4の整数。]

【請求項2】イミダゾ[1,2-a]ピリジン類が、一般式(1)において、R<sup>1</sup>がエチル基またはプロピル基

3

ル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸、

2-{6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸、  
2-{6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸、

2-{3-プロモ-7-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸、

2-{3-プロモ-7-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸、

2-{7-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸、  
2-{7-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸、または、それらの塩。

【請求項8】{1-{[3-プロモ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール、

1-{[3-プロモ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド、

{1-{[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール、

1-{[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド、

{1-{[3-プロモ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール、

1-{[3-プロモ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド、

{1-{[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド、

4

イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール、

1-{[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド、または、それらの塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は優れた薬理作用を有するイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類およびその塩に関する。さらに詳しくは、アンジオテンシンII拮抗作用および血圧降下作用を有し、高血圧症などの循環器系疾患治療剤として有用なイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類、およびその塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】生体の血圧は、交感神経系や昇圧系と降圧系のバランスなどで調節されている。昇圧系に関与するものとしてレニン-アンジオテンシン系がある。レニンはアンジオテンシノーゲンに作用してアンジオテンシンIを生成する。アンジオテンシンIはさらにアンジオテンシン変換酵素により、アンジオテンシンIIに変換される。アンジオテンシンIIは強い血管収縮作用を有するとともに、副腎皮質に作用してアルドステロンの分泌を促し、血圧の上昇をもたらす。アンジオテンシンIIは細胞膜上のアンジオテンシンII受容体を介して作用するので、その拮抗薬はアンジオテンシン変換酵素阻害剤と同様アンジオテンシンIIによって引き起こされる高血圧症の治療薬として使用できる。

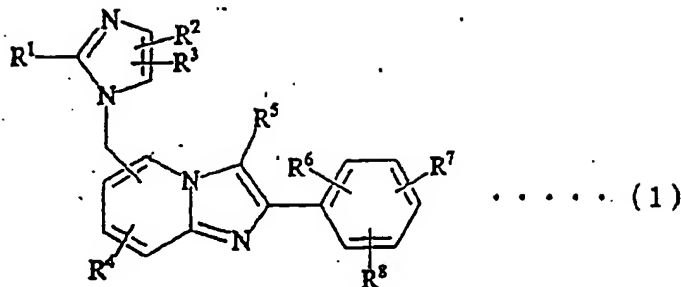
【0003】これまで、サララシンに代表されるペプチド性アンジオテンシンII拮抗剤が知られていたが、ペプチド性であるために経口投与では有効でないことが知られている。最近、非ペプチド性アンジオテンシンII拮抗剤が報告されており(たとえば、特開昭56-71074号公報、特表平3-501020号公報など)、経口投与で有効であることが確認されている。また、EP450566号明細書にはイミダゾ[1, 2-a]ピリジン誘導体が記載されているが、カルボキシル基、テトラゾリル基などの酸性基を有するベンゼン環を2位に置換した化合物は含まれていない。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、アンジオテンシンII拮抗作用を有し、経口投与で有効である非ペプチド性化合物を鋭意探索した。その結果、下記一般式(1)で表されるイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類、すなわちカルボキシル基、テトラゾリル基などの酸性基を有するベンゼン環を2位に置換した誘導体およびその塩が有効であることを見いだした。本発明はこのイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類およびその塩である。

【0005】

## 【化2】



【0006】【一般式(1)中、 $R^1 \sim R^8$  は下記のものを示す。

$R^1$  : 低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、アルコキシ低級アルキル基、またはアルキルチオ基。

$R^2$ 、 $R^3$  : 両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_n F_{2n+1}-$ 、 $-(CH_2)_n R^9$ 、 $-(CH_2)_p CO R^{10}$ 、または $-(CH_2)_q NR^{11} COR^{12}$ 。

$R^4$ 、 $R^5$  : 両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシ基、または $C_n F_{2n+1}-$ 。

【0007】 $R^6$  :  $-COOH$ 、 $-COOR^{13}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NH SO_2 CF_3$ 、またはC結合テトラゾリル基。

$R^7$ 、 $R^8$  : 両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシ基、または $C_n F_{2n+1}-$ 。

【0008】ただし、 $R^9 \sim R^{15}$ 、およびm、n、p、qは下記のものを示す。

$R^9$  : ヒドロキシ基またはアルコキシ基。

$R^{10}$  : 水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、アルコキシ基、または $-NR^{14} R^{15}$ 。

$R^{11}$  : 水素原子または低級アルキル基。

$R^{12}$  : 水素原子、低級アルキル基、アルコキシ基、または $-NR^{14} R^{15}$ 。

$R^{13}$  : 低級アルキル基、アルケニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、またはアルアルキル基。

【0009】 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  : 両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子あるいは低級アルキル基を表すか、または $-NR^{14} R^{15}$ が窒素原子含有5員環あるいは窒素原子含有6員環を表し、環の構成炭素原子には低級アルキル基が置換していてもよく、かつ場合により環内に1つの酸素原子を含む含窒素ヘテロ環を形成していてもよい。なお、 $R^{10}$ と $R^{12}$ における $-NR^{14} R^{15}$ は同一でも異なってもよい。

【0010】mは1~6の整数。nは1~4の整数。pは0~4の整数。qは1~4の整数。】

【0011】上記一般式(1)で表されるイミダゾ

[1, 2-a]ピリジン類としては、このイミダゾ

\* [1, 2-a]ピリジン類と無機酸または有機酸から誘導される酸付加塩がある。このような塩としては、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グルタル酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、種々のアミノ酸の塩などがある。

【0012】また、上記一般式(1)で表されるイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類の塩としては、このイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類と塩基とから形成される塩がある。このような塩としては、たとえば、アルカリ金属(たとえばナトリウム、カリウム)塩、アルカリ土類金属(たとえばカルシウム、マグネシウム)塩、アンモニウム塩および置換アンモニウム(たとえばジメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム)塩などがある。

【0013】本明細書の以上の説明および以下の説明において、有機基が「低級」とは炭素原子1~6個を意味する。「低級アルキル基」の適当な例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などがあげられる。「ハロ低級アルキル基」の適当な例としては、クロロメチル基、2-クロロエチル基、ブromoメチル基、2-ブromoエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 2-ジブromoエチル基、3-(トリフルオロメチル)プロピル基などがあげられる。

【0014】「シクロ低級アルキル基」の適当な例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などがあげられる。「アルコキシ低級アルキル基」の適当な例としては、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基などがあげられる。「アルコキシ基」の適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの低級アルコキシ基があげられる。

【0015】また、本明細書の以上の説明および以下の説明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。さらに、 $-NR^{14} R^{15}$ が窒素原子含有5員環あるいは窒素原子含有6員環を表す場合の適当な例としては、ピロリジノ基やピペリジノ基があげられ、さらに環内に1つの酸素原子を含む含窒素ヘテロ環としてはモルホリノ基などがあげ

られる。

【0016】「アリール基」とは、1価の芳香族炭化水素基をいい、フェニル基やその誘導体が好ましい。その適当な例としては、フェニル基、トリル基、p-ハロフェニル基などがあげられる。また、「アルキル基」とはアリール基置換アルキル基をいい、アルキル基の炭素数は4以下が好ましい。その適当な例としては、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フェネチル基などがあげられる。

【0017】一般式(1)で表されるイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類のなかでも好ましいのは、R<sup>1</sup>が低級アルキル基またはアルケニル基であり、R<sup>2</sup>が塩素原子であり、R<sup>3</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>10</sup>であり(ここにおいて、R<sup>9</sup>はヒドロキシル基またはアルコキシル基、R<sup>10</sup>は水素原子、ヒドロキシル基、またはアルコキシル基、nは1~4の整数、pは0~4の整数である)、R<sup>4</sup>が水素原子であり、R<sup>5</sup>が水素原子またはハロゲン原子であり、R<sup>6</sup>が-COOHまたはC結合テトラゾリル基であり、R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>が両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、低級アルキル基、またはアルコキシル基である化合物である。

【0018】一般式(1)で表されるイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類のなかでさらに好ましいのは、R<sup>1</sup>が低級アルキル基、R<sup>2</sup>が塩素原子、R<sup>3</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>10</sup>(ここにおいて、R<sup>9</sup>はヒドロキシル基、R<sup>10</sup>は水素原子、ヒドロキシル基、またはアルコキシル基、nは1、pは0または1である)、R<sup>4</sup>が水素原子、R<sup>5</sup>が水素原子、塩素原子、または臭素原子、R<sup>6</sup>が-COOHまたはC結合テトラゾリル基、R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>が両者は同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、または低級アルキル基である化合物である。

【0019】抗高血圧活性について最も好ましいのは次のイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類、およびその塩である。

【0020】2-{3-プロモ-6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸、2-{3-プロモ-6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸、2-{6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸、

【0021】2-{6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸、2-{3-プロモ-7-[(2-ブチル-4-ク

ロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸、2-{3-プロモ-7-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸、2-{7-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸、2-{7-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸、

【0022】1-{[3-プロモ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル}メタノール、1-{[3-プロモ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド、1-{[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル}メタノール、

【0023】1-{[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド、1-{[3-プロモ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル}メタノール、1-{[3-プロモ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド、

【0024】1-{[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル}メタノール、1-{[2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]メチル}-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド、

【0025】一般式(1)で表されるイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類の製造方法を以下に説明する。上記一般式(1)で表されるイミダゾ[1, 2-a]ピリジン類は、たとえば以下に示すような方法で製造することができる。

【0026】第1の方法は、一般式(1)で表される化

化合物相互を変換する方法(A)である。第2の方法は、置換基等が異なる一般式(1)と類似の化合物を一般式(1)で表される化合物に変換する方法(B)である。この類似の化合物とは、骨格が一般式(1)で表される化合物と同一の化合物をいう。第3の方法は、2以上の中間化合物の反応により一般式(1)で表される化合物あるいはそれと類似の化合物を合成する方法(C)であり、後者の類似化合物は次いで方法(B)で一般式(1)で表される化合物に変換する。この方法(C)は、骨格を形成する反応にかかわる方法をいう。

【0027】方法(A)の例としては、たとえば次の方法がある。一般式(1)において $R^2$ が塩素原子、 $R^3$ が $-(CH_2)_n$ 、 $R^9$ (ここで、 $R^9$ はヒドロキシル基、 $n$ は1)のものは、 $R^2$ が塩素原子、 $R^3$ が $-(CH_2)_p$ 、 $COR^{10}$ (ここで、 $R^{10}$ は水素原子、 $p$ は0)のものを、適当な還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどで還元することによって得られる。また、一般式(1)において、 $R^6$ が $-COOH$ のものは、 $R^6$ が $-COOR^{13}$ であるものを加水分解することにより得られる。

【0028】一般式(1)において $R^6$ がC結合テトラゾリル基のものを得る一つの方法は、 $R^6$ が $-CN$ のものをアジ化ナトリウム、アジ化アンモニウム(好ましくはアジ化ナトリウムと塩化アンモニウムからその場で調製する)またはアジ化トリブチルすず(好ましくはアジ化ナトリウムと塩化トリブチルすずからその場で調製する)のような適当なアジド化合物と、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどの無水溶媒中で、溶媒の還流温度またはその近傍温度で反応させる方法である。アジ化トリブチルすずを用いる場合は、反応後塩基性水溶液または酸性水溶液で処理してトリブチルすず基を除去する。

【0029】一般式(1)において $R^6$ がC結合テトラゾリル基のものを得る別の方法は、J. V. Dunciaらの方法[J. Org. Chem., 56, 2395 (1991)]にしたがって、 $R^6$ が $-COOH$ のものの $-COOH$ を酸クロリドまたは活性エステルに変換した後、2-アミノプロピオニトリルを反応させ、さらにトリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチル、およびトリメチルシリルアジドと反応させる方法である。

【0030】方法(B)の代表例としては、官能基や置換基を変換する方法がある。たとえば一般式(1)で表される化合物と骨格が同一でかつ官能基や置換基が一般式(1)の範囲にない類似の化合物より官能基や置換基を変換して一般式(1)で表される化合物を合成する方法がある。官能基変換の代表例の一つとしては、保護基で保護された官能基を脱保護する例がある。また、 $R^6$ に対応する位置にアミノ基やメルカプト基を有する類似化合物からアミノ基やメルカプト基を $R^6$ に変換して一般式(1)で表される化合物を合成することができ

このような方法(B)の例としては、たとえば次の方法がある。

【0031】一般式(1)において $R^6$ がC結合テトラゾリル基であるものは、 $R^6$ に対応する位置に適当な保護基で保護されたC結合テトラゾリル基を有する一般式(1)に類似する化合物に脱保護操作を施すことによって得られる。この場合の保護基としては、たとえばトリフェニルメチル基やシアノエチル基などがある。脱保護操作は、たとえばT. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley and Sons, Inc., 1981)に記載されているような汎用操作であってよい。

【0032】一般式(1)において $R^6$ が $-NHSO_2CF_3$ であるものは、 $R^6$ に対応する位置にアミノ基を有する一般式(1)に類似する化合物から、適当な溶媒、たとえばジクロロメタン中で、適当な塩基、たとえばトリエチルアミンの存在下にトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させて得ることができる。

【0033】 $R^6$ に対応する位置にアミノ基を有する一般式(1)に類似する化合物は、一般式(1)で $R^6$ が $-COOH$ である化合物に、必要であれば適当な保護基で保護した後、たとえば $\alpha$ -ブチルアルコールのようなアルコールを溶媒として、トリエチルアミンのような塩基存在下に、ジフェニルホスホリルアジドを用いてクルチウス転位を行うことによりカーバメートを得、その後エタノールなどの溶媒中で塩酸を作用させて酸加水分解を施すことにより合成することができる。

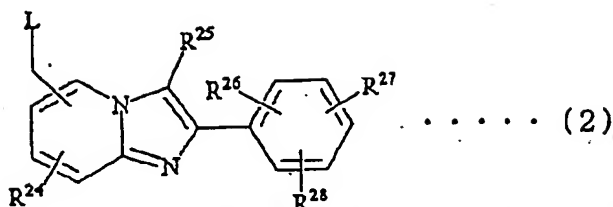
【0034】一般式(1)において $R^6$ が $-SO_3H$ である化合物は、 $R^6$ に対応する位置にメルカプト基を有する一般式(1)に類似する化合物から、そのメルカプト基を、適当な酸化剤、たとえば過酸化水素、メタクロロペルオキシ安息香酸、過マンガン酸カリウムなどによって酸化することにより製造される。 $R^6$ に対応する位置にメルカプト基を有する一般式(1)に類似する化合物は、たとえば下記方法(C)で合成することができる。

【0035】方法(C)は、骨格形成の反応を伴う方法であり、これにより一般式(1)で表される化合物やそれに類似の化合物が得られる。代表的な骨格形成反応は一般式(2)で表される化合物と一般式(3)で表される化合物を反応させる方法である。

【0036】一般式(1)で表される[1, 2-a]ピリジン類の骨格は、下記一般式(2)で表される化合物と下記一般式(3)で表されるイミダゾール類とを、塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシドなどの存在下に、非プロトン性溶媒、たとえばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中、0℃〜溶媒の還流温度で反応させることにより形成される。

【0037】

【化3】



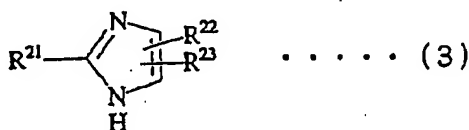
【一般式(2)中Lは脱離基を表し、たとえば塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ基、またはp-トルエンスルホニルオキシ基のような脱離基である。

R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>はそれぞれ、一般式(1)の対応するR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>と同義であるか、または対応するR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>に変換しうる基である。]

【0038】たとえば、R<sup>26</sup>としては、R<sup>6</sup>は勿論、官能基が保護基で保護された点のみR<sup>6</sup>と異なる基などのR<sup>6</sup>に変換しうる基がある。他のR<sup>8</sup>に変換しうるR<sup>26</sup>としては、たとえば前記のようなアミノ基、保護されたアミノ基、メルカプト基、保護されたメルカプト基などがある。

【0039】

【化4】



【一般式(3)中R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>はそれぞれ、一般式(1)の対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>と同義であるか、または対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>に変換しうる基である。]

【0040】一般式(1)で表される[1, 2-a]ピリジン類を合成するにあたって、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>が出発物質から最終生成物までかならずしも同じままであるとは限らない。しばしば、以下に例示するような変換を行って最終生成物に導くことが必要となる。以下の方法(C)の例として、R<sup>26</sup>以外のR<sup>21</sup>~R<sup>28</sup>は一般式(1)の対応するR<sup>1</sup>~R<sup>8</sup>と同一の中間化合物を用いた例をあげてこの方法を説明する。

【0041】R<sup>6</sup>がC結合テトラゾリル基である一般式(1)で表される[1, 2-a]ピリジン類は、R<sup>26</sup>が保護されたC結合テトラゾリル基である一般式(2)で表される化合物を一般式(3)のイミダゾール類と塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシドなどの存在下に、非プロトン性溶媒、たとえば、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中、0℃~溶媒の還流温度で反応させることによって得られる。

\*【0042】あるいは、R<sup>26</sup>が保護されたC結合テトラゾリル基である一般式(2)で表される化合物と一般式(3)で表されるイミダゾール類を、テトラアルキルアンモニウム塩などの相間移動触媒、たとえば、「Aliquat 336」などの存在下、塩基性水溶液、たとえば、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液と適当な有機溶媒、たとえば塩化メチレンの混合溶媒中で、0℃~溶媒の還流温度で反応させることによって得られる。

【0043】また、R<sup>6</sup>に対応する位置にアミノ基を有する一般式(1)に類似する化合物は、R<sup>26</sup>が保護基で保護されたアミノ基である一般式(2)で表される化合物を、一般式(3)のイミダゾール類と、塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシドの存在下に、非プロトン性溶媒、たとえばN、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中、0℃~溶媒の還流温度で反応させたのち、脱保護操作を施すことによって合成することができる。

【0044】その際のアミノ基の保護基としては、たとえばT. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley and Sons, Inc., 1981)に記載されているような汎用の基であってよいが、アセチル基やベンゾイル基のようなアシル基、セーブチルカーバメートのようなカーバメート、またはトリメチルシリル基やセーブチルジメチルシリル基のようなシリル基が好ましい。また、脱保護操作も文献記載の汎用操作であってよい。

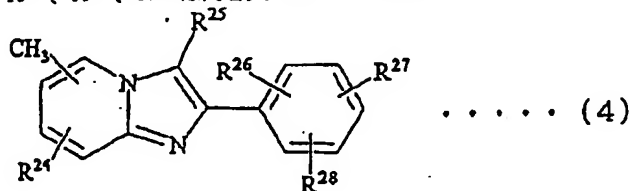
【0045】前記R<sup>6</sup>に対応する位置にメルカプト基を有する一般式(1)に類似する化合物は、R<sup>26</sup>が保護基で保護されたメルカプト基である一般式(2)で表される化合物を一般式(3)のイミダゾール類と、塩基、たとえば水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシドの存在下に、非プロトン性溶媒、たとえばN、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中、0℃~溶媒の還流温度で反応させたのち、脱保護操作を施すことによって合成することができる。その際のメルカプト基の保護基としては、たとえばT. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley and Sons, Inc., 1981)に記載されているような汎用の基であってよい。脱保護も文献記載の汎用操作でよい。

\* 50



13

【0046】一般式(2)で表される中間化合物は、たとえば下記的一般式(4)で表される化合物の6位または7位のメチル基を $-CH_2L$  (Lは脱離基)に変換することにより製造することができる。なお、一般式(4)における置換基は一般式(2)の置換基と同一(すなわち、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ は両者共 \*



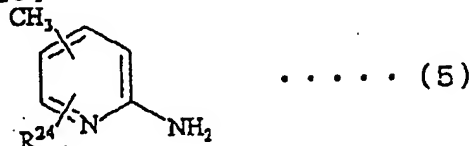
【0048】たとえば、Lが塩素、臭素またはヨウ素である場合、上記一般式(4)で表される化合物をアゾビスイソプロピロニトリルまたは過酸化ジベンゾイルのようなラジカル開始剤の存在下でN-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、またはN-ヨードコハク酸イミドと反応させることによって上記一般式(2)で表される化合物に変換することができる。上記ラジカル開始剤を用いる代わりに光照射によっても同様の反応を行うことができる。

【0049】一般式(2)で表される化合物において $R^{26}$ が塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である場合、Lと $R^{25}$ は同一であってよく、一般式(4)で $R^{25}$ が水素原子である化合物からLと $R^{25}$ を上記反応条件下で同時に塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子とすることが可能である。

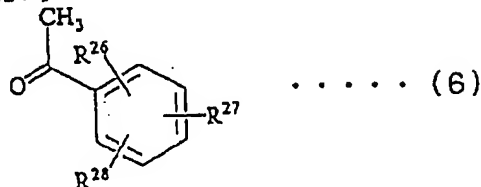
【0050】一般式(4)で表される化合物は、下記一般式(5)で表される化合物と下記一般式(6)で表される化合物とを、適当な溶媒、たとえばエタノールまたはアセトニトリルなどの極性溶媒、中で反応させることによって製造することができる。

【0051】

【化6】



【化7】



【0052】一般式(6)で表される化合物は、たとえばS. Gabrielの方法[Ber., 40, 72, (1907)]にしたがって合成することができる。

【0053】一般式(4)で表される化合物のうち、 $R^{26}$ がトリフェニルメチル基やシアノエチル基などの適

14

\*通)としたが、変換できる置換基であればこれに限定されるものではない。また、後述の一般式(5)~(7)においても同様に置換基は一般式(2)の置換基と同一と仮定して説明する。

【0047】

【化5】

※ $R^{26}$ がトリフェニルメチル基やシアノエチル基などの適当な保護基で保護されたC結合テトラゾリル基である化合物は、 $R^{26}$ が $-CN$ である一般式(4)の化合物よりその置換基を変換する方法で合成することができる。

【0054】たとえば、 $R^{26}$ が $-CN$ である一般式(4)の化合物を、アジ化ナトリウム、アジ化アンモニウム(好ましくはアジ化ナトリウムと塩化アンモニウムからその場で調製する)あるいはアジ化トリブチル(好ましくはアジ化ナトリウムと塩化トリブチルからその場で調製する)のような適当なアジド化合物と、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどの無水溶媒中で、溶媒の還流温度またはその近傍温度で反応させた後(アジ化トリブチルを用いる場合は、反応後塩基性または酸性水溶液で処理してトリブチルすず基を除去する)、保護基を付けることによって得られる。

【0055】 $R^{26}$ がトリフェニルメチル基やシアノエチル基などの適当な保護基で保護されたC結合テトラゾリル基である一般式(4)で表される化合物を得るさらに別の方法としては、J. V. Duncianaの方法[J. Org. Chem., 56, 2395 (1991)]にしたがって、 $R^{26}$ が $-COOH$ である一般式(4)で表される化合物より合成する方法がある。すなわち、 $R^{26}$ の $-COOH$ を酸クロリドまたは活性エステルに変換した後、2-アミノプロピオニトリルを反応させ、さらにトリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチル、およびトリメチルシリルアジドと反応させる方法である。

【0056】 $R^{26}$ が保護基で保護されたアミノ基である一般式(4)で表される化合物は、 $R^{26}$ が $-COOH$ である一般式(4)で表される化合物より合成することができる。たとえば、 $\alpha$ -ブチルアルコールのようなアルコールを溶媒として、トリエチルアミンのような塩基存在下に、ジフェニルホスホリルアジドと反応させてクルチウス転位を行うことによって得られる。この場合、アミノ基の保護基は $\alpha$ -ブチルカーバメートなどのカーバメートである。

【0057】なお、一般式(3)で表される化合物は、

たとえば特開平5-501020号公報に記載されてい

15

る方法またはそれに準じた方法で合成することができる。

【0058】以下、実施例等により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0059】

【実施例】

【参考例1】

2-(6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸メチルの合成

2-(プロモアセチル)安息香酸メチル3.7g(14.3mmol)をアセトニトリル60mlに溶解し、6-アミノ-3-ピコリン4.7g(42.7mmol)を加え、6時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフ精製し(ヘキサン-酢酸エチル)、表掲化合物1.5gを得た。

NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ2.29(s, 3H), 3.80(s, 3H), 7.0-7.9(m, 8H)

【0060】【参考例2】

2-(7-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸メチルの合成

2-(プロモアセチル)安息香酸メチル2.7g(10.3mmol)をアセトニトリル60mlに溶解し、2-アミノ-4-ピコリン3.3g(30.9mmol)を加え、3.5時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフ精製し(ヘキサン-酢酸エチル)、表掲化合物2.3gを得た。

NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ2.40(s, 3H), 3.80(s, 3H), 6.6-8.0(m, 8H)

【0061】【実施例1】

2-{3-ブロモ-6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸メチルの合成

参考例1で合成した2-(6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸メチル1.5g(5.8mmol)を四塩化炭素30mlに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド1.1g(6.4mmol)を加え、2時間加熱還流した。放冷した後、さらに、N-ブロモコハク酸イミド1.1g(6.4mmol)、アゾビスイソプロチロニトリル50mg(0.3mmol)を加え、3.5時間加熱還流した。溶媒を留去し、塩化メチレン、水を加え、有機層を抽出し、乾燥濃縮した。

【0062】粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド0.9g(4.8mmol)、炭酸カリウム0.74g(5.2mmol)を加えて、室温で24時間攪拌した。濾過後、低沸点物を留去したのち、シリカゲルクロマトグラフ精製し(ヘキサン-酢酸エチル)、表掲化合物0.84gを得た。

NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.75(s, 3H), 5.60(s, 2H), 9.9(s, 1H)

【0063】【参考例2】

16

2-{3-ブロモ-6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸メチルの合成

実施例1で合成した2-{3-ブロモ-6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸メチル0.25g(0.53mmol)をテトラヒドロフラン3mlとメタノール3mlの混合溶媒に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム20mg(0.53mmol)を加え、5分間攪拌した。

【0064】溶媒を留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。乾燥濃縮し、表掲化合物0.25gを得た。

NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.82(s, 3H), 4.1(s, 2H), 5.30(s, 2H)

【0065】【実施例3】

2-{3-ブロモ-6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸の合成

実施例2で合成した2-{3-ブロモ-6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸メチル0.2g(0.42mmol)を、メタノール2ml、水0.6ml、および水酸化ナトリウム17mg(0.42mmol)の混合溶液に加え、室温で24時間攪拌した。希塩酸でpHを5に調整し、析出した固体を集め、表掲化合物0.18gを得た。

30 NMR(270MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ4.24(s, 2H), 5.50(s, 2H)

【0066】【実施例4】

2-{3-ブロモ-7-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル}安息香酸メチルの合成

参考例2で合成した2-(7-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)安息香酸メチル1.0g(3.9mmol)を四塩化炭素30mlに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド0.8g(4.2mmol)を加え、3時間加熱還流した。放冷した後、さらに、N-ブロモコハク酸イミド0.8g(4.2mmol)、アゾビスイソプロチロニトリル50mg(0.3mmol)を加え、3時間加熱還流した。溶媒を留去し、塩化メチレン、水を加え、有機層を抽出し、乾燥濃縮した。

【0067】粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド0.6g(3.2mmol)、炭酸カリウム0.74g(5.2mmol)を加えて、室温で24時間攪拌した。濾過後、低沸点物を留去したのち、シリカゲルクロマトグラフ精製し(ヘキサン-酢酸エチル)、表掲化合物0.53gを得た。

50 53gを得た。

17

NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80(s, 3H), 5.65(s, 2H), 9.8(s, 1H)

【0068】【実施例5】

2-〔3-ブプロモ-7-〔(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル〕安息香酸メチルの合成

実施例4で合成した2-〔3-ブプロモ-7-〔(2-ブチル-4-クロロ-5-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル〕安息香酸メチルを用い、実施例2と同様に

して、表掲化合物0.20gを得た。  
NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.81(s, 3H), 4.1(s, 2H), 5.55(s, 2H)

【0069】【実施例6】

2-〔3-ブプロモ-7-〔(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル〕安息香酸の合成

実施例5で合成した2-〔3-ブプロモ-7-〔(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル〕安息香酸メチルを用い、実施例3と同様に

して、表掲化合物 0.14gを得た。  
NMR (270MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 4.20(s, 2H), 5.60(s, 2H)

【0070】【実施例7】

1-〔〔3-ブプロモ-2-〔(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル〕メチル〕-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル〕メタノールの合成

6-メチル-2-〔2-(N-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン1.04g(2.0mmol)を四塩化炭素10mlに溶解し、N-ブプロモコハク酸イミド0.71g(4.0mmol)、アゾビスイソブチロニトリル5mgを加え、4時間加熱還流した。不溶物を濾別し、濃縮した。

【0071】粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド0.43g(1.8mmol)、炭酸カリウム0.34g(2.4mmol)を加え、室温で48時間撹拌した。低沸点物を留去後、シリカゲルクロマトグラフ精製し(トルエン-酢酸エチル)、1-〔〔3-ブプロモ-2-〔2-(N-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル〕メチル〕-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド0.49gを得た。

NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.60(s, 2H), 10.1(s, 1H)

【0072】このアルデヒド0.40g(0.51mmol)をメタノール1mlとテトラヒドロフラン1mlの混合溶媒に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム38mg(1.0mmol)を室温で

18

え、1時間撹拌した。溶媒を留去し、1-〔〔3-ブプロモ-2-〔(N-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル〕メチル〕-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル〕メタノール0.38gを得た。

【0073】このトリチル体0.38g(0.48mmol)に室温で、1N塩酸5mlを加え、1時間撹拌した。1N水酸化ナトリウムでpHを7に調整し、溶媒を留去後、シリカゲルクロマトグラフ精製し、表掲化合物0.18gを得た。

10 NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(t, J=7.4Hz, 3H), 4.25(s, 2H), 5.60(s, 2H)

【0074】【実施例8】

1-〔〔3-ブプロモ-2-〔(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-7-イル〕メチル〕-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル〕メタノールの合成

7-メチル-2-〔2-(N-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン 1.04g(2.0mmol)を四塩化炭素10mlに溶解し、N-ブプロモコハク酸イミド0.71g(4.0mmol)、アゾビスイソブチロニトリル5mgを加え、4時間加熱還流した。不溶物を濾別し、濃縮した。

【0075】粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド0.38g(2.0mmol)、炭酸カリウム0.38g(2.6mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。低沸点物を留去後、シリカゲルクロマトグラフ精製し(トルエン-酢酸エチル)、1-〔〔3-ブプロモ-2-〔2-(N-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-7-イル〕メチル〕-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド0.60gを得た。

30 NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.55(s, 2H), 9.9(s, 1H)

【0076】このアルデヒド0.40g(0.51mmol)をメタノール1mlとテトラヒドロフラン1mlの混合溶媒に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム38mg(1.0mmol)を室温で加え、1時間撹拌した。溶媒を留去し、1-〔〔3-ブプロモ-2-〔(N-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-7-イル〕メチル〕-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル〕メタノール0.40gを得た。

【0077】このトリチル体0.40g(0.50mmol)に室温で、1N塩酸7mlを加え、1時間撹拌した。1N水酸化ナトリウムでpHを7に調整し、溶媒を留去後、シリカゲルクロマトグラフ精製し、表掲化合物0.20gを得た。  
NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(t, J=7.4Hz, 3H), 4.22(s, 2H), 5.62(s, 2H)

【0078】

【発明の効果】本発明の新規イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン環は、高いアジゲン性、高い熱安定性を示し、

の血圧降下作用により高血圧症などの循環器系疾患治療

剤として有用であると考えられる。

---

フロントページの続き

(72)発明者 岡添 隆

神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地  
旭硝子株式会社中央研究所内

(72)発明者 中村 憲史

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株  
式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 井上 佳久

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株  
式会社ミドリ十字中央研究所内

(72)発明者 戎 一

大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株  
式会社ミドリ十字中央研究所内